

## ABSTRACT EN CONCREET

Oplage 1000  
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam  
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag  
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

## ABSTRACT EN CONCREET

REDE

Uitgesproken ter gelegenheid  
van het aanvaarden van het ambt  
van bijzonder hoogleraar in de  
haematopoietische stamceltransplantatie  
aan het Erasmus MC, faculteit van de  
Erasmus Universiteit Rotterdam  
op 1 september 2006

door

JAN J. CORNELISSEN

ISBN 90-77906-32-2

© Jan J. Cornelissen, oratiereeks Erasmus MC  
1 september 2006

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

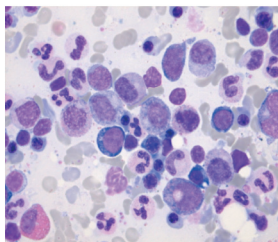
*Mijnheer de Rector Magnificus,  
Leden van het bestuur van de Erasmus Universiteit,  
Mijnheer de Decaan,  
Mevrouw, mijn heren leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC,  
Leden van het bestuur van de Vereniging Trustfonds,  
Dames en heren medewerkers van de afdeling Hematologie,  
Beste familie, vrienden, collega's, studenten, en andere toehoorders,*

## **Inleiding**

**A**bstract en concreet, laat ik zo concreet mogelijk beginnen. Twee jaar geleden werd meneer Vere naar onze polikliniek verwezen. Zijn naam heb ik aangepast om herkenning te voorkomen. Zijn huisarts had hem verwezen i.v.m. moeheidsklachten en een afwijkend aantal witte bloedcellen. Aanvullend onderzoek van bloed en beenmerg in ons laboratorium toonde inderdaad een hoog aantal witte bloedcellen zowel in bloed als in het beenmerg. Het bleken echter geen volwassen, uitgerijpte cellen te zijn, maar voorlopers daarvan, zeer jonge cellen, misschien zelfs wel stamcellen (Figuur 1). Links kijkt u met mij door de microscoop naar normaal beenmerg met alle verschillende bloed- en beenmerg-celtypen en rechts ziet u dat de normale cellen zijn verdrongen door een agressieve woekering van leukemiecellen. De diagnose werd gesteld op een acute leukemie en meneer Vere kreeg een intensieve behandeling aangeboden bestaande uit een combinatie van meerdere celdodende middelen (cytostatica). Dit leidde weliswaar tot het terugdringen van de leukemie, maar met fijngevoelige technieken konden we nog steeds activiteit van de leukemie aantonen. Het was duidelijk dat aanvullende behandeling noodzakelijk zou zijn om tot definitieve genezing te komen. De mogelijkheden van een bloedstamceltransplantatie werden overwogen, maar er bleek geen passende donor in de familie en ook een passende, vrijwillige volwassen donor uit de wereldwijde donorbank bleek niet te vinden. Uiteindelijk vonden wij in de bloedbank van New York een navelstrengbloed-transplantaat, dat wel bleek te passen en ook voldoende bloedvormende stamcellen leek te bevatten. Patient kreeg als voorbehandeling een bestraling van het gehele lichaam en kort daarna werd het

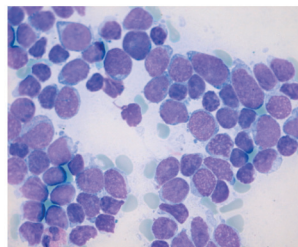
#### NORMAAL BEENMERG

ALLE VERSCHILLENDE  
BLOED/BEEINMERG-CELLEN  
AANWEZIG



#### ACUTE LEUKEMIE

AGRESSIEVE, MONOTONE  
WOEKERING VAN LEUKEMIE-  
CELLEN



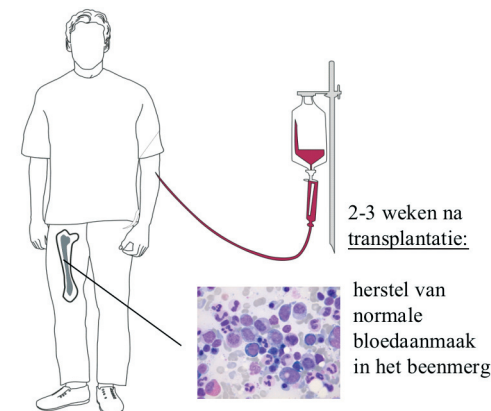
100 x VERGROOT

Figuur 1.

ontdooide transplantaat toegediend, precies zoals een normale bloedtransfusie, zoals u hier kunt zien (Figuur 2). De bloedcelvorming kwam vrij snel op gang, maar desondanks traden er levensbedreigende infecties op, die maar tenauwernood verholpen konden worden. Diverse keren door het oog van de naald. Inmiddels zijn we nu een klein jaar na de transplantatie en is de bloedcelvorming voor het grootste deel hersteld en kan activiteit van de leukemie niet meer aangetoond worden. Echter, bepaalde typen witte bloedcellen worden nog steeds niet aangemaakt en daarmee bestaat er nog steeds een hoog infectierisico.

De ziektegeschiedenis van meneer Vere markeert enerzijds wat er de afgelopen decennia mogelijk is geworden bij de behandeling van leukemie d.m.v. een stamceltransplantatie, maar anderzijds doet deze ziektegeschiedenis ook prangende vragen voor de toekomst oproepen:

- Waarom worden niet alle gewenste bloedceltypen aangemaakt?
- Waarom is er zo'n hoog infectie-risico?
- Wanneer beenmerg, wanneer navelstrengbloed?
- Wat zijn de kansen op genezing?



Figuur 2.

#### Abstract

**A**lvorens nu op deze vragen in te gaan, wil ik eerst van het rechte pad af en een zijweg inslaan. Vijftigduizend jaar terug naar de tijd van de "human revolution", toen de mens zich vanuit Afrika over Europa en Azië heeft verspreid ten koste van de Neanderthaler. In die periode werd deze rotstekening gemaakt (Figuur 3), door mensen, niet door Neanderthalers. Voor u en mij ontegenzeggelijk de weergave van een hert, terwijl het hert toch in geen velden of wegen te bekennen is. Het gaat hier om een afgeleide werkelijkheid ofwel om een abstractie van het hert. Het zou voor de prehistorische mensen, die de tekening maakten, een schilderijtje aan de muur kunnen zijn. Maar het zou ook een middel kunnen zijn om in alle rust te communiceren over datgene waarop straks, op een later moment, jacht gemaakt zal gaan worden. Waar zit de achillespees, hoe zetten we de aanval in, op welk moment en waar? Zo kan met een tekening, maar vooral met woorden in abstracto gecommuniceerd worden, in alle rust, en kunnen er vervolgens afspraken gemaakt worden. Men zou zich kunnen voorstellen dat zoiets evolutionair een geweldig voordeel oplevert als je concurrent, de Neanderthaler, deze eigenschap niet heeft en pas aan de slag gaat, ad hoc, onvoorbereid, als hij het hert in levende lijve voor zich ziet. Is hier onderbouwing voor?

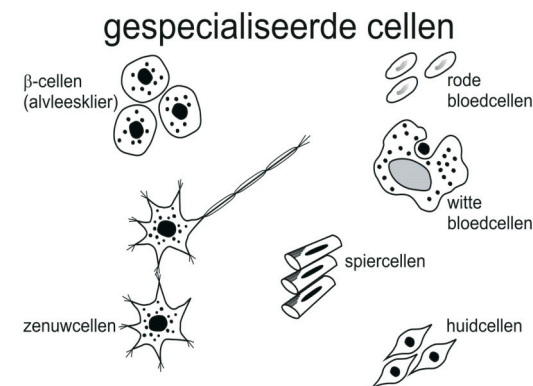
Recent evolutionair-genetisch onderzoek heeft aangetoond dat de "human



Figuur 3.

revolution”, die ongeveer 50.000 jaar geleden heeft plaatsgevonden een relatie heeft met een relatief kort daarvoor opgetreden verandering of mutatie in het *Foxp2*-gen, waarvan u en ik, wij allen, die nieuwe gemuteerde vorm hebben, terwijl Neanderthalers en apen het oorspronkelijke gen hebben<sup>1,2</sup>. Nu zijn er wel meer subtiele genetische verschillen gevonden, maar psychologisch onderzoek heeft aangetoond dat de humane vorm van *Foxp2* (met die kleine verandering) essentieel is voor het vermogen om in abstracto d.m.v. taal te communiceren<sup>3,4</sup>. Dit heeft men af kunnen leiden uit herhaald psychologisch onderzoek bij individuen bij wie het gen bleek teruggemuteerd (loss of function). Deze gegevens wijzen op een zeer fundamentele eigenschap van de soort *Homo Sapiens*. Een eigenschap, die ons mogelijk concreet overlevingsvoordeel heeft opgeleverd t.o.v. de Neanderthaler, die meer spiermassa had en dus sterker was.

Wat heeft dit nu met bloedziekten en de bloedstamceltransplantatie te maken? Nu na 50.000 jaar is het nog steeds deze eigenschap, die ons in staat stelt de werkelijkheid beter te doorgronden en vervolgens te manipuleren. Eerst is er de observatie, dan proberen we afstand te nemen van datgene wat we daadwerkelijk gezien hebben, we proberen door te dringen tot de essentie van de observatie en die afgeleid of abstract weer te geven d.m.v. een figuur, een woord, of een getal. Vervolgens wordt er in alle rust tot in het kleinste detail over gecommuniceerd met onze collega's. Klopt het wel? Is dit de essentie, zullen we niet nog eens de proef op de som nemen, moet er niet

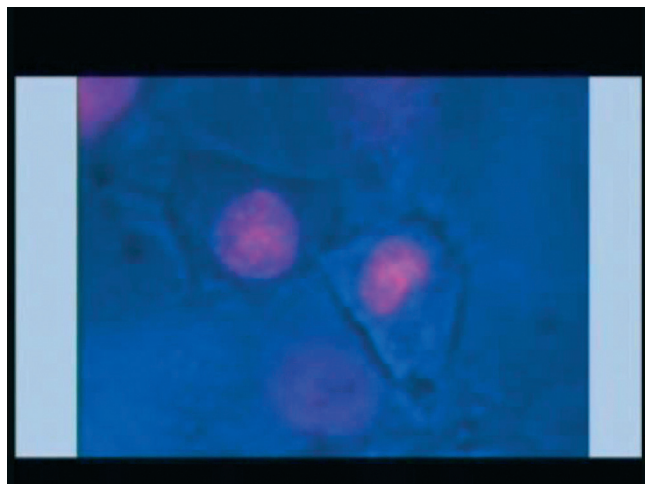


Figuur 4.

nog een experiment of klinische studie verricht worden? Vervolgens kunnen we dan afspraken maken hoe de aanval in te zetten. Met dit laatste bedoel ik: hoe passen we de opgedane kennis concreet toe? Wat betekent dit voor het vervolg van ons onderzoek? Wat betekent dit voor de behandeling van onze patienten? Zo pendelen wij op en neer tussen de concrete praktijk van alledag in het laboratorium of kliniek en, aan de andere kant, wat wij daaruit distilleren en veronderstellen als de essentie van wat geobserveerd werd, de achterliggende waarheid, het waarom van leukemie, het wezen van een stamcel. Op en neer, tussen abstract en concreet, tussen concreet en abstract.

### Het transplanteren van stamcellen

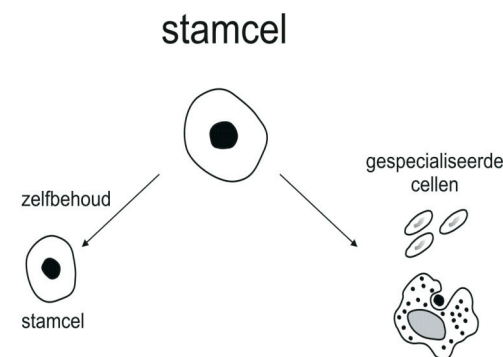
**T**erug naar meneer Vere. Laten we eens goed kijken naar wat er zich bij hem in de kliniek heeft afgespeeld. Hij kreeg een transplantatie met hematopoietische ofwel bloedvormende stamcellen. Vanmiddag zullen we het verder over bloedvormende stamcellen hebben. Wat zijn stamcellen, wat gebeurt er bij zo'n transplantatie? Cellen zijn de bouwstenen van ons lichaam, van al onze weefsels, of het nu spier, huid, of bloed betreft. Bloedcellen, maar ook spiercellen zijn uitgerijpte, gespecialiseerde cellen, die allen een uniek, karakteristiek uiterlijk hebben, zoals u hier kunt zien (Figuur 4). Daarbij hebben deze cellen zich gespecialiseerd in 1 enkele eigenschap, die ze dan ook



Figuur 5.

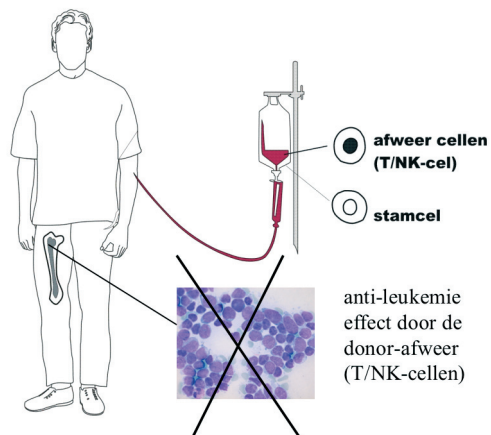
tot in de finesse beheersen: zoals b.v. contractie, vervoer van zuurstof, of afweer tegen infecties.

Stamcellen nu vormen de bron, van waaruit deze gespecialiseerde cellen ontstaan. Hier ziet u, door de microscoop, zo'n stamcel, betrapt op het moment van deling, waarbij vanuit 1 moedercel 2 identieke dochters lijken te ontstaan (Figuur 5). Zijn ze ook echt hetzelfde? Onderzoek begint niet alleen met een observatie, nee, het begint eigenlijk nog 1 stap eerder met een specifieke vraag waardoor je ook wat scherper gaat en wilt kijken. Nu vraag ik aan u: zijn deze dochters ook echt hetzelfde? Nee, inderdaad en daarmee komen we aan bij een essentiële eigenschap van bloedvormende en ook andere stamcellen. Die laat zich in het volgende abstracte tekeningetje samenvatten, .. van concreet naar abstract ... (Figuur 6): een essentiële eigenschap is dat zij niet alleen gespecialiseerde cellen als nakomelingen generen, maar zij onderhouden ook zichzelf. Rechtsonder ziet u de gespecialiseerde cellen, die ontstaan uit de stamcellen na deling en rijping, maar links ziet u dat de stamcellen ook zichzelf onderhouden: na deling ontstaan er ook weer nieuwe stamcellen. Wat betekent dit? Het betekent, eigenlijk heel geruststellend, dat er een mechanisme bestaat bij de bloedcelvorming dat er voor zorgt dat deze niet uitdooft, maar een leven lang stand houdt, want de stamcellen vernieuwen ook zichzelf. Dit geldt niet alleen voor bloedcelvorming, maar ook bijvoorbeeld voor huid en spierweefsel.



Figuur 6.

Nu weer van abstract naar concreet, de manipulatie, de concrete toepassing van deze kennis. In het echt bevinden de bloedvormende stamcellen uit dit abstracte tekeningetje zich in de holten van onze botten, in het beenmerg, maar kunnen daaruit opgezogen worden. Als een bloedtransfusie kunnen wij ze dan aan patienten zoals meneer Vere toedienen, waarna ze zich weer nestelen in het beenmerg en de rest van zijn leven de bloedcelvorming garanderen. Waarom is een transplantatie met donorstamcellen nu zo'n krachtige behandeling? Welnu, behalve stamcellen bevinden zich er ook afweercellen van de donor in het transplantaat. Deze afweercellen blijken de leukemie als vreemd te herkennen, vallen de leukemie aan (Figuur 7), en kunnen deze zelfs volledig uit de weg ruimen. Het is dit effect dat verantwoordelijk is voor de goede genezingspercentages, die met deze behandeling bereikt kunnen worden. Dit kan echter ook complicaties met zich meebrengen, wanneer behalve de leukemie ook gezonde weefsels worden aangevallen. Vaak moeten wij behendig navigeren tussen het gewenste anti-leukemie effect aan de ene kant en de ongewenste effecten op gezonde weefsels aan de andere kant.

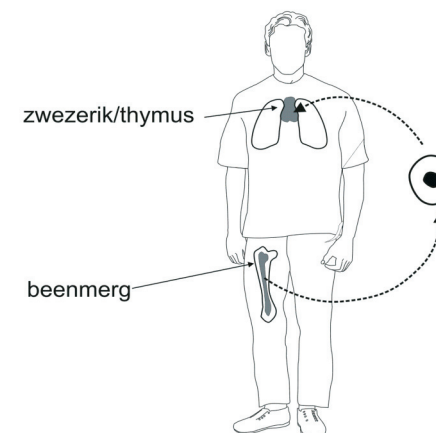


Figuur 7.

### Het belang van de thymus bij de bloedstamcel transplantatie

Laat we nu teruggaan naar de vragen, die wij helemaal in het begin gesteld hebben. We nemen de eerste 2 vragen onder de loep. Hoe zit het met het herstel van de bloedcelvorming en wat betekent dit voor het infectie-risico? Hoe gaat bloedcelvorming in z'n werk? In het beenmerg bevinden zich de stamcellen, die natuurlijk zichzelf instandhouden en de cellen, die zich gaan specialiseren tot rijpe bloedcellen, rood en wit. De rode en de meeste witte bloedcellen ondergaan hun volledige specialisatie in het beenmerg, maar de zogenaamde T-cellen vormen hierop een uitzondering. Deze rijpen uit in een heel ander orgaan: de thymus. Misschien heeft u zich nooit gerealiseerd dat u dit orgaan had, maar het is een uitermate belangrijk, onmisbaar orgaan. Het bevindt zich tussen de longen (Figuur 8). Aan dit orgaan ontleent die T-cel ook zijn naam: de "T" staat voor thymus of zwezerik. Jonge, nog onrijpe, nakomelingen van de bloedstamcellen, die zich eerst in het beenmerg bevinden, verhuizen naar de thymus, om daar volwassen te worden (Figuur 8). Dit laatste is een ingewikkeld uitrijpingsproces, dat enkele weken duurt<sup>5</sup>. Pas als de T-cellen volledig uitgerijpt zijn in de thymus, laat deze ze los in het bloed om o.a. infecties te kunnen bestrijden.

Het belang van die T-cellen is de laatste decennia pijnlijk duidelijk geworden o.a. nadat bij AIDS-patienten allerhande infecties werden waargenomen, wanneer het



Figuur 8.

HIV virus deze T-cellen uitschakelt. Ook bij bloedstamcel-transplantatiepatienten is het herstel of beter het uitblijven van het herstel van deze T-cellen cruciaal. De laatste jaren hebben wij in nauwe samenwerking met Jan-Willem Gratama van de afdeling Interne Oncologie van ons ziekenhuis gekeken naar het herstel van deze T-cellen bij al onze transplantatiepatienten. Wij vonden een duidelijke relatie tussen het uitblijven van herstel en de kans op infecties<sup>6,7</sup>. Waarom dit selectieve nadeel, terwijl de overige bloedcellen heel vlot herstellen? Het antwoord op deze vraag vonden we in het orgaan, waar deze lymfocyten opgroeien: de thymus of zwezerik. Dit orgaan is op de kinderleeftijd heel actief, maar op de volwassen leeftijd veel minder en daarnaast ook heel gevoelig voor de schade van bestraling en afstotingsreacties. Het bleek dat de activiteit bij veel volwassen patienten nagenoeg nihil was na transplantatie en dat spontaan herstel in veel gevallen langer dan een jaar duurt. Precies de periode van verhoogde vatbaarheid voor infecties<sup>8</sup>.

De afgelopen jaren hebben wij in samenwerking met Hergen Spits, immunoloog uit Amsterdam, thans San Francisco, in ons laboratorium de werking van de thymus bestudeerd door gebruik te maken van speciale muizenstammen, die een beenmergtransplantatie van passende donormuizen krijgen. Daarbij gaven we de muizen groeifactoren, waarvan bekend is, dat ze een rol spelen bij de ontwikkeling van de jongste T-cellen in de thymus. Wij vonden dat een aantal van deze groeifactoren de



terugkeer van T-cellen in het bloed en de werking van de thymus gunstig beïnvloedt<sup>9</sup>. Betekent het, dat we deze groeifactoren nu ook aan patienten zoals meneer Vere moeten gaan geven? Nog niet meteen. Eerst zullen we in samenwerking met Gerard Wagemaker op onze afdeling nagaan of we ook in een transplantatie-model, dat dicht bij de mens staat, hetzelfde gunstige effect vinden en welke bijwerkingen te onderkennen zijn. Een volgende stap zou dan toepassing in de kliniek kunnen zijn. Wij verwachten die stap binnen enkele jaren te kunnen maken.

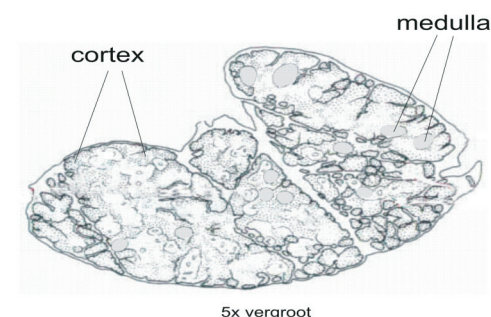
### Thymusregeneratie

Daarnaast zijn we dieper in de thymus zelf gedoken. Immers, indien het orgaan onherstelbaar beschadigd is en niet meer met een enkele groeifactor op te peppen is, dan moeten we misschien wel een andere weg inslaan. Is het mogelijk om ook dit orgaan te transplanteren? Het antwoord hierop is ja. Na eerdere experimentele, en ook klinische, ervaringen in Nederland onder leiding van Dick van Bekkum<sup>10,11</sup>, een van de grondleggers van de stamceltransplantatie, transplanteerde een Amerikaans team in de negentiger jaren donor-thymusweefsel naar kinderen bij wie de thymus ontbrak<sup>12</sup>. De resultaten waren opzienbarend: niet alleen werden er nieuwe T-cellen aangemaakt, ook bleken de kindertjes beschermd tegen allerhande levensbedreigende infecties. Toch kunnen wij niet diezelfde weg op. Enerzijds vanwege onvoldoende donorweefsel en anderzijds vanwege het duidelijke risico op afstoting wanneer volledig vreemd, niet passend weefsel getransplanteerd zou worden.

Hoe nu verder? Als we een transplantatie met bloedvormende stamcellen laten plaatsvinden, dan krijgt de patient niet de uitgerijpte, gespecialiseerde bloedcellen, die maar korte tijd overleven, maar hij of zij krijgt stamcellen, die een leven lang de produktie van gespecialiseerde bloedcellen waarborgen, zoals ik u zojuist heb laten zien. Als er bloedvormende stamcellen zijn, heeft de natuur ons dan ook uitgerust met stamcellen of voorlopercellen, die zich kunnen ontwikkelen tot een thymus? Als het antwoord op deze vraag ja is, dan zou transplantatie van dergelijke stamcellen voor veel patienten een uitkomst kunnen zijn. Patientten zoals meneer Vere zouden aan aanmerkelijk minder risico's blootstaan wanneer de T-cellen na transplantatie niet na een jaar, maar onmiddellijk zouden herstellen. Het zou niet alleen voordeel bij de afweer tegen infecties opleveren, maar ook het aanslaan van het bloedstamcel transplantaat kunnen bevorderen, wanneer een dempende werking op afstotingsreacties uitgeoefend kan worden. Dat laatste is niet zomaar toekomstmuziek of "wishfull thinking". Eric Braakman en medewerkers hebben onlangs in ons laboratorium aangetoond dat een vlot herstel van zogenaamde regulatoire T-cellen het aanslaan van een beenmergtransplantaat gunstig kan beïnvloeden. Genoeg reden dus om dieper op de thymus in te gaan.

Ik kijk met u door de microscoop naar de thymus (Figuur 9). Schematisch bestaat de thymus uit een cortex of schil en verschillende kernen of medullae. Tot voor kort werd

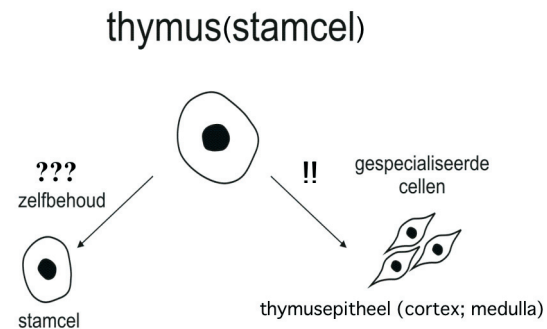
## Thymus



Figuur 9.

algemeen aangenomen, dat de 2 delen tijdens de zwangerschap ongeveer rond de 10e week vanuit een heel verschillende omgeving naar elkaar toe schuiven om vervolgens 1 orgaan te worden. Als dat inderdaad het geval is, dan is een gemeenschappelijke stamcel voor dit orgaan niet goed denkbaar. Recent onderzoek heeft deze theorie echter definitief onderuit gehaald. In het laboratorium van Clare Blackburn in Edinburg, met wie wij op dit terrein samenwerken, werd uit embryonaal thymusweefsel een populatie voorlopercellen geïsoleerd, die na transplantatie bleken uit te groeien tot een volledige thymus met zowel een medulla als een cortex<sup>13</sup>. Is hier nu sprake van een echte stamcel? Vooralsnog moeten wij het antwoord op deze vraag schuldig blijven, omdat nog niet aangetoond is dat deze voorlopercellen ook zichzelf vernieuwen, naast de wel aangetoonde produktie van uitgerijpte, gespecialiseerde thymus epitheelcellen (Figuur 10).



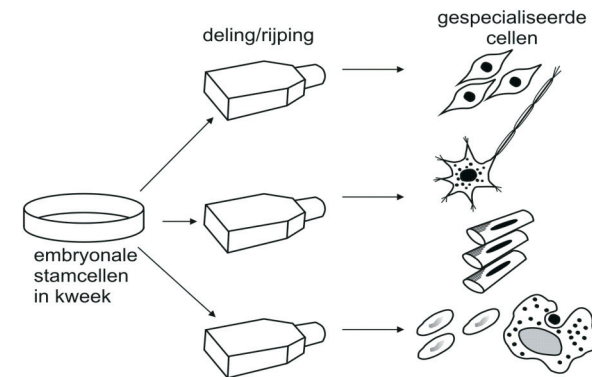


Figuur 10.

### Embryonale stamcellen

Welk steentje proberen wij aan dit fascinerende onderzoeksveld toe te voegen de komende jaren? Momenteel werken we aan een project, waarbij vanuit nog jongere stamcellen, de zogenaamde embryonale stamcellen, getracht wordt om thymusvoorlopercellen te kweken. We hopen dan dezelfde cellen te verkrijgen, die in Edinburg door Clare uit foetaal weefsel geïsoleerd werden. Stapje voor stapje proberen we de meest essentiële signalen te begrijpen, die de allerjongste stamcellen doen uitrijpen naar de voorlopercellen van de thymus. Daarbij maken we nu gebruik van embryonale stamcellen van muizen.

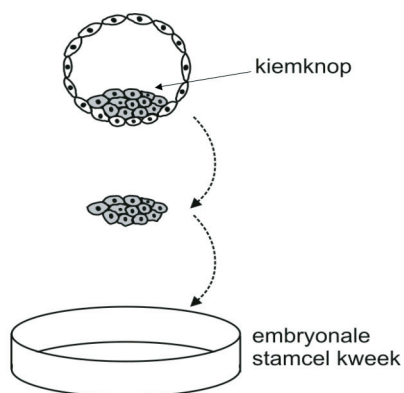
Straks willen we ook embryonale stamcellen van mensen gebruiken. Zoals u weet is de Amerikaanse president George Bush tegenstander van het isoleren van deze stamcellen. En dat terwijl zij er zich zeer goed van bewust zijn dat uit embryonale stamcellen weefsels kunnen groeien, waarvan straks vele patiënten zouden kunnen profiteren (Figuur 11). Niet alleen patiënten zonder thymus, maar ook b.v. patiënten met brandwonden, die huidcellen krijgen gekweekt uit embryonale stamcellen, zoals u hier rechtsboven ziet, of patiënten met hartfalen, die gekweekte hartspiercellen kunnen krijgen. Zo zijn er potentieel vele toepassingen mogelijk. Wat is het bezwaar nu? Het bezwaar komt hierop neer dat deze stamcellen verkregen worden uit bevruchte



Figuur 11.

eicellen, die overblijven na een IVF-procedure (in-vitro fertilisatie bij onvruchtbare ouderparen). Deze bevruchte eicellen worden in het laboratorium opgekweekt tot een embryo van enkele dagen oud (Figuur 12). Reeds dan zou dit embryo een menselijk individu representeren. Het op dat moment verwijderen van de stamcellen uit de kiemknop, waarbij de bevruchte eicel verloren gaat, zou dus ten koste gaan van een individu. Strikt genomen is dat correct. Echter, niet vergeten moet worden, dat er per routine IVF-procedure veel meer bevruchte eicellen vernietigd worden, dan dat er gebruikt of ingevroren worden. Is het niet raar dat bij een IVF-procedure wel veel bevruchte eicellen vernietigd mogen worden, maar dat we dat niet zouden mogen ten behoeve van stamcelisolatie? Het gaat om belangwekkend onderzoek. Niet alleen met het oog op direct patiëntenbelang, maar ook met het oog op de belangrijke nieuwe kennis, die we ontleen aan de studie van zich ontwikkelende organen.

Het is dan ook van het allergrootste belang dat wetenschappers het publiek goed voorlichten en alle voor- en tegens ook in de populaire media goed de revue laten passeren. Dit is de manier waarop men in Engeland reeds 10 jaar geleden het publiek zeer zorgvuldig heeft voorgelicht, wat uiteindelijk geresulteerd heeft in breed gedragen en verstandige wetgeving. Kortgezegd komt het erop neer dat het vernietigen van bevruchte eicellen en isoleren van embryonale stamcellen onder stricte voorwaarden is toegestaan in het Verenigd Koninkrijk, waarbij de belangrijkste voorwaarden zijn:



Figuur 12.

1. de toestemming van de ouders, en 2. het embryo mag niet ouder is dan 14 dagen. Die 2 weken is gekozen omdat pas na 2 weken de aanleg van het zenuwstelsel begint en daarmee een potentieel menselijke identificatie. Overigens lijkt er heel recent een nieuwe techniek ontwikkeld te zijn, waarbij de stamcellen misschien geoogst kunnen worden zonder verlies van het embryo, we zijn benieuwd of het echt werkt.

Hoe staat het nu met het humane embryonale stamcelonderzoek in Nederland? Helaas een mager verhaal: behalve het werk van de groep van Christine Mummery in het Hubrecht-laboratorium te Utrecht wordt maar op enkele plaatsen gewerkt met deze stamcellen. Zo wordt bijvoorbeeld op geen enkele universiteit in Nederland gewerkt aan het kweken van beta-cellen vanuit dergelijke embryonale stamcellen, wat in de toekomst voor de grote aantallen patiënten met suikerziekte mogelijk toch een uitkomst zou kunnen gaan bieden. Misschien iets voor een nieuwe onderzoekslijn hier in Rotterdam op de Interne Geneeskunde?

### Alternative donoren en stamcelbronnen

**T**erug weer naar meneer Vere. Een transplantatie met thymusweefsel is dus nog toekomstmuziek, maar hoe zit het met de kans op definitieve genezing? Ja, wat

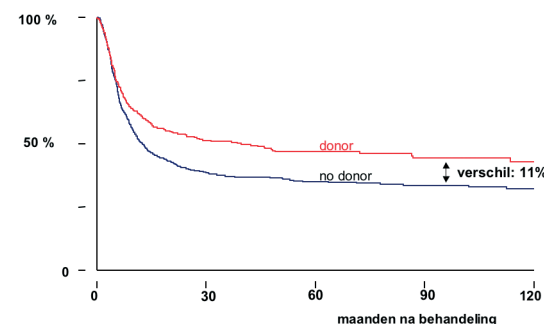
zijn nu zijn kansen, en waarom een navelstrengbloedtransplantatie. Dat waren vragen, die meneer Vere ons natuurlijk ook stelde, ruim een jaar geleden, voordat we het hele transplantatietraject ingingen. Die fase, de voorbereidingsfase, beslaat een periode van wel enkele maanden, waarin wij als team allerlei gegevens verzamelen om kansen en risico's goed in kaart te brengen en gedurende welke periode er uitgebreid voorlichting wordt gegeven. Tijdens deze fase wordt ook gezocht naar een donor. Zoals ik u reeds vertelde, ontbrak een passende donor in de familie. Daarop werd de zoektocht naar een onverwante donor gestart. In nauwe samenwerking met Kees Sintnicolaas hier op de Rotterdamse Sanquin-bloedbank en de medewerkers van Europdonor in Leiden werd gezocht naar een zo goed mogelijk passende donor in het BMDW bestand. BMDW staat voor Bone Marrow Donors Worldwide en representeert een geavanceerd data-bestand, waarin inmiddels de gegevens van meer dan 10 miljoen vrijwillige, potentiële volwassen donoren en meer dan 200.000 navelstrengbloed transplantaten ligt opgeslagen. De gegevens waarbij het hierom gaat zijn de zogenaamde HLA typering ofwel de "witte bloedgroep". Helaas vonden wij geen passende volwassen donor voor meneer Vere, maar wij vonden wel een passend navelstrengbloed transplantaat, dat met succes getransplanteerd kon worden en ook de laatste restjes leukemie wegwerkte. Al sinds de zeventiger jaren is bekend dat er zich bloedvormende stamcellen in navelstrengbloed bevinden. In 1989 werd de eerste transplantatie met bloedvormende stamcellen uit navelstrengbloed in de New England Journal of Medicine gerapporteerd<sup>14</sup>. Daarna is bekend geworden dat navelstrengbloedtransplantaten minder streng hoeven te passen bij het weefseltype van de ontvanger<sup>15</sup>. Mogelijk spelen de lagere aantallen, minder actieve, T-cellen in het transplantaat, hierbij een rol. Deze minder strenge criteria maken de kans op het vinden van een navelstrengbloedtransplantaat wel veel groter.

Momenteel maken deze transplantaties een volgende fase in hun ontwikkeling door. Aanvankelijk werden zij alleen bij kinderen toegepast, omdat het aantal stamcellen te gering is voor volwassenen. Laboratoriumonderzoek richtte zich er op om de stamcellen in deze kleine transplantaten middels groeifactoren te expanderen. Tot dusverre werkt dat nog onvoldoende. Een veelbelovende andere benadering is die uit Minneapolis. Een groter transplantaat kan ook op een heel eenvoudige manier verkregen worden door 2 transplantaten te combineren. Patiënten krijgen dan niet 1, maar kort na elkaar 2 transplantaten. Recent heeft het team uit Minneapolis hun resultaten gepubliceerd<sup>16</sup>. Die waren onverwacht gunstig: niet alleen sloeg het transplantaat in vrijwel alle gevallen aan, maar ook de genezingskans was zonder meer goed met daarbij gelukkig weinig complicaties. Deze benadering hebben wij in Rotterdam inmiddels ook opgestart. Samen met Anneke Brandt van Sanquin te Leiden en ook Kees Sintnicolaas van Sanquin en Machteld Oudshoorn van Europdonor gaan wij deze nieuwe benadering in een klinisch, maar ook in een parallel laboratorium programma, toepassen, ontwikkelen en onderzoeken.

## Recente resultaten

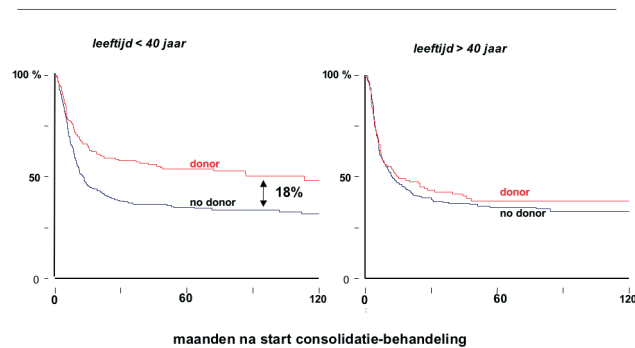
Weer terug naar meneer Vere. Uitgebreid vertellen wij tijdens de voorbereiding over de kansen op genezing. Wat zijn nu de kansen op genezing na een stamceltransplantatie en wat zijn de risico? Welnu, daarvoor moet ik u meenemen naar een recente evaluatie van onze stamceltransplantaties bij de acute leukemie. De belangrijkste indicatie voor donorstamcel-transplantatie is de acute leukemie, zowel de myeloïde als de lymfatische acute leukemie, geclassificeerd naar type witte bloedcel. Deze leukemieën worden in Nederland voor het overgrote deel protocollair behandeld in het kader van protocollen, die vanuit de stichting HOVON worden ontworpen. Deze afkorting staat voor: hematologie-oncologie voor volwassenen Nederland. Dit is een samenwerkingsverband of orkest van hematologen, dat zich onder leiding van haar eerste dirigent, Bob Löwenberg, heeft ontwikkeld tot een productief en collegiaal orkest met ook een internationaal gewaardeerd geluid. En ook nationaal. Zoals u afgelopen zaterdag in de krant hebt kunnen lezen, gaat het college voor ziekenhuis voorzieningen (CVZ) een uitermate belangrijk advies aan de minister uitbrengen om het budget voor transplantaties te verhogen. Het Instituut voor "Medical Technology Assessment" en de huidige voorzitter van HOVON, Peter Huijgens uit het VUMC te Amsterdam, hebben hierbij een belangrijke, positieve rol gespeeld.

De HOVON-protocollen nu zijn geen standaard behandelingsvoorschriften, maar studies. Studies, waarin een bepaalde variant op de standaardbehandeling aangebracht wordt. Deze studies stellen zich veelal ten doel een specifieke vraag te beantwoorden teneinde een nieuwe ontwikkeling te evalueren. Zoals bijvoorbeeld: wat is de toegevoegde waarde van de stamceltransplantatie bij patiënten met acute myeloïde leukemie, die eerst een kuur met cytostatica kregen? We vergelijken dan de patiënten, die in principe opgaan voor een transplantatie van een geschikte familiendonor met degenen voor wie een andere behandeling werd gepland i.v.m. ontbreken van een geschikte familiendonor. Belangrijk is te vermelden dat het nu dus gaat om patiënten, bij wie we niet naar een alternatieve donor hebben gezocht, omdat het hierbij niet om de meest agressieve leukemieën ging. We noemen zo'n vergelijking een donor versus no-donor vergelijking. Recent hebben we dat gedaan, samen met de HOVON-statisticus Wim van Putten<sup>17</sup>. Wim verstaat als geen ander de kunst om ons dagelijks handelen in cijfers te abstraheren. Van concreet naar abstract. Zo liet Wim ons weten dat de "hazard ratio" of relatieve kans op terugkeer van de leukemie 0.45 bedroeg voor patiënten met een donor in vergelijking met degenen zonder een donor. Met andere woorden: gemiddeld 55 % minder kans op terugkeer van de leukemie voor patiënten met een donor. Dat is een overduidelijk voordeel. Maar zijn er dan alleen maar voordelen? Nee, een transplantatie is een zware behandeling, die met complicaties gepaard kan gaan, en zelfs met meer complicaties dan een kuur. Complicaties, die ook levensbedreigend kunnen zijn en het gunstige effect van de transplantatie kunnen compromiteren. Om die reden dient ook dat effect van de behandeling meegewogen te worden. Het netto-resultaat van deze 2 effecten ziet u tot uiting komen in de uiteindelijke ziekte-vrije



Figuur 13 Ziekte-vrije overleving (%).

overleving van beide groepen patiënten. U ziet dat in deze rotstekening (Figuur 13): verticaal is uitgezet het percentage van de patiënten dat nog in leven is, horizontaal de tijd, die verstreek nadat de behandeling werd ingezet. Na 5 jaar is nog 45% van de patiënten zonder een donor in leven, tegenover 56% van de patiënten met een donor: een winst van 11%. Deze winst blijkt vooral gepakt te worden door de jongere patiënten. Hier ziet u nogmaals dezelfde resultaten, maar nu uitgesplitst voor de jongere (onder de 40) en oudere patiënten, boven de 40 jaar (Figuur 14). U zult begrijpen dat als er teveel complicaties optreden het gunstige effect op de leukemie kan ondersneeuwen. Dit lijkt vooral het geval bij oudere patiënten, waarbij wij boven het 40e levensjaar al als ouder bestempelen. De transplantatie is in die groep wel wat beter, maar toch niet goed genoeg. Wat betekent dit nu voor ons gezamenlijke, concrete aanvalsplan? Op dit moment hebben we bij oudere patiënten de hoeveelheid bestraling voorafgaande aan de transplantatie teruggebracht. De eerste resultaten zijn gunstig. De transplantaties slaan nog steeds goed aan en we zien minder complicaties. Het is echter nog iets te vroeg om definitief te concluderen dat we op de goede weg zijn. Nog enkele jaren geduld om ook het risico op terugkeer van de leukemie goed in te kunnen schatten.

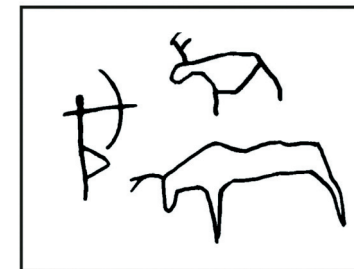


Figuur 14 ziektevrije overleving van jongere (< 40 jr) en oudere (> 40 jr) patienten.

### Kwaliteit

Zo zullen wij de komende jaren in nationaal en internationaal verband regelmatig de resultaten van een zich alsmaar verder ontwikkelende behandeling tegen het licht houden. Zo'n evaluatie is eigenlijk onmisbaar om kwalitatief hoogwaardige geneeskunde te kunnen bedrijven en verder te ontwikkelen. Kwaliteit behelst echter nog veel meer. Essentiële onderdelen betreffen ook de bewaking van de opleiding door de wetenschappelijke verenigingen, in ons geval de Nederlandse Vereniging van Hematologie, nascholing, regelmatige evaluatie van opgetreden complicaties, etc. Wat de stamceltransplantatie betreft ligt hier een Europees protocol voor op tafel, waar velen op onze afdeling zich actief voor inzetten. Hierbij is belangrijk dat dergelijke programma's ook echt concreet geïntegreerd worden in de praktijk van alledag om een duurzame borging te krijgen en te zorgen dat behalve meneer Vere ook toekomstige patienten hiervan kunnen profiteren.

Dames en heren, en dan met name dames en heren studenten, assistenten, en co-assistenten: met deze laatste woorden wil ik de ziektegeschiedenis van meneer Vere afsluiten. Ik hoop dat zijn verhaal jullie duidelijk heeft gemaakt waar wij staan, in welke richting wij trachten verder te gaan, en ook de wijze waarop. Inzichten



Figuur 15.

veranderen, technieken veranderen nog sneller, maar de wijze waarop wij nieuwe kennis vergaren en onze aanvalsplannen bijstellen blijft vooralsnog: voorzichtig op en neer pendelend tussen abstract en concreet. Daarbij genieten wij een groot voordeel t.o.v. de niet-exacte alpha wetenschappen: vrijwel altijd bestaat er de mogelijkheid om een veronderstelde waarheid concreet te testen in een nieuw experiment of nieuwe klinische studie om definitief bewijs te verkrijgen. Zorgvuldige bewijsvoering: zo vanzelfsprekend en gedisciplineerd in het laboratorium, maar zoveel moeilijker in de kliniek. Eenvoudigweg omdat niet al ons handelen via loting onderzocht kan worden. Daarom ook is een verblijf voor enige tijd in een goed laboratorium eigenlijk onmisbaar tijdens de artsen-opleiding. Maar wat nu te doen als goede bewijsvoering ontbreekt in de kliniek? Wat te doen als er een appèl op je gedaan wordt, je ook graag zou willen helpen, misschien zelfs een goed idee hebt, maar het stricte bewijs ontbreekt? Assistenten op de afdeling hematologie: wat zouden jullie doen? Ja precies, overleg met je collega's. Laat je niet te snel verleiden door een abstract of goedbedoeld idee. Waar stricte bewijsvoering ontbreekt kan overleg met je collega's een verstandig aanvalsplan opleveren. Dat zou mogelijk moeten zijn, nee dat is mogelijk: wij zijn er immers speciaal voor uitgerust, precies: Foxp2. Wij zijn tenslotte geen Neanderthals of apen meer, al meer dan 50.000 jaar (Figuur 15).

## Dankwoord

Aan het slot van deze rede gekomen wil ik graag enkele woorden van dank uitspreken.

Op de eerste plaats dank ik het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, de Raad van Bestuur van het Erasmus MC, in het bijzonder haar decaan, Paul van der Maas, en het bestuur van de Vereniging Trustfonds. Met deze leerstoel onderstreept u het belang van stamcelonderzoek en de transplantatie van deze cellen in de kliniek.

Foxp2 hebben we allemaal, maar ermee omgaan moeten we leren. Doorgaans een langdurig proces, dat misschien wel nooit ophoudt. Van beslissende invloed zijn de eerste jaren. In mijn geval speelde zich dat af in Amersfoort in een warm nest met veel muziek, goeie soep, tekenen op de muren, en later ook veel discussie. Mijn ouders ben ik er niet weinig dankbaar voor.

De opleiding tot internist begon in Amersfoort in het toenmalige ziekenhuis De Lichtenberg. Met name wijlen Hans van Wijk en wijlen Hans Imhof en de gehele toenmalige maatschap Interne Geneeskunde wil ik bedanken voor de eerste schreden op het klinisch-wetenschappelijke pad.

Met veel plezier heb ik gewerkt in het UMC te Utrecht. Het hematologisch vak leerde ik van het hele team hematologen, maar met name van Ad Dekker. Ad, wees gerust, we blijven ook in de modder opereren, aan het bed, naast de meer abstracte bezigheden tijdens een bespreking of achter de PC. Ook mijn promotor professor Jan Verhoef wil ik bedanken voor een leerzaam en vormend verblijf op het Eijkman-Winkler laboratorium.

Gaande van abstract naar concreet liggen: de proef op de som en het zorgvuldige overleg. Bij wie is dat in betere handen dan bij Bob Löwenberg. Beste Bob, Ik dank je zeer voor ruimte en mogelijkheden, die je me de afgelopen jaren geboden hebt en je alertheid voor nieuwe vragen en ontwikkelingen, en natuurlijk voor de inspanningen voor deze leerstoel. Het bezoek aan Seattle was een van de hoogtepunten, waarvoor ik ook professor Rainer Storb zeer hartelijk wil bedanken. Behalve de buitenlandse contacten wil ik ook de collegae en medewerkers van al die afdelingen binnen en ook buiten het ErasmusMC bedanken, met wie wij samenwerken. Dames heren hoogleraren van het ErasmusMC: dank voor uw belangstelling. Ik hoop de goede contacten ten behoeve van onderzoek, onderwijs en patientenzorg de komende jaren vruchtbaar te continueren.

Dames en heren medewerkers van de afdeling hematologie. Wij werken op een jonge, niet zo kleine afdeling, die zeer ontwikkelingsgericht en creatief genoemd mag worden. Mede daarom heb ik en velen met mij, er een goede en plezierige werkplek aan. Meer specifiek zou ik in de eerste plaats de klinici van beide locaties Daniel en Centrum willen bedanken, voor professionaliteit, collegialiteit en immer constructief overleg. Ook de onderzoekers en analisten van de 13e voor een inspirerend en integer

onderzoeksklimaat aan de frontlijn, en de goede samenwerking met de klinische onderzoekers. De verpleging en researchverpleging voor hun toewijding en zorg bij de patienten en de alsmaar veranderende behandelings- en onderzoeks-protocollen. Ook alle medewerkers, die niet direct met patienten in contact staan, zoals op het clusterbureau en de verschillende secretariaten, maar die een onmisbare schakel zijn bij behandelings- en onderzoeks-activiteiten. Met name ook Eric Braakman, hoofd van het transplantatielaboratorium en collega-onderzoeker, voor de immer goede samenwerking.

Tenslotte het thuisfront. Lot, Tijn, en Noor. Volgende week, volgend jaar, en nog weer wat later gaan jullie nog meer je eigen weg. Ik hoop dat het vaak zal meezitten en soms een beetje tegen. Blijf op die momenten dan net zo vrolijk, net zo energiek en gericht op een ander als je moeder. En vergeet niet dat je uit Rotterdam kwam, dus: geen daden zonder woorden, zonder overleg. Nicoline, met z'n tweeën gaan wij nog veel bergwandelingen maken in Amerika, in Zwitserland bij Omi en Opi, of gewoon op de Honingerdijk.

Ik dank u allen voor komst en luisterend oor. Ik heb gezegd.

## Referenties

- <sup>1</sup> Enard W, Przeworski M, Fisher SE, Lai CSL, Wiebe V, Kitano T, Monaco AP, Pääbo S. Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language. *Nature* 2002;418:869-871.
- <sup>2</sup> Corballis MC. The origins of modernity: was autonomous speech the critical factor? *Psychol Rev* 2004;111:543-552.
- <sup>3</sup> Vargha-Khadem F, Watkins KE, Price CJ, Ashburner J, Alcock KJ, Connelly A, Frackowiak RSJ, Friston KJ, Pembrey ME, Mishkin M, Gadian DG, Passingham RE. Neural basis of an inherited speech and language disorder. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:12695-12700.
- <sup>4</sup> Lai CSL, Fisher SE, Hurst JA, Vargha-Khadem F, Monaco AP. A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature* 2001;413:519-523.
- <sup>5</sup> Spits H. Development of T cells in the human thymus. *Nature* 2002;2:760-772.
- <sup>6</sup> Gratama JW, van Esser JWJ, Lamers CHJ, Tournay C, Löwenberg B, Bolhuis RLH, Cornelissen JJ. Tetramer-based quantification of cytomegalovirus (CMV)-specific CD8+ T lymphocytes in T-cell-depleted stem cell grafts and after transplantation: identification of patients at risk for progressive CMV infection. *Blood* 2001;98:1358-1364.
- <sup>7</sup> Meij P, van Esser JW, Niesters HG, van Baarle D, Miedema F, Blake N, Rickinson AB, Leiner I, Pamer E, Löwenberg B, Cornelissen JJ, Gratama JW. Impaired recovery of Epstein-Barr virus (EBV)-specific CD8+ lymphocytes after partially T-depleted allogeneic stem cell transplantation may identify patients at very high risk for progressive EBV reactivation and lymphoproliferative disease. *Blood* 2003;101:4290-4297.
- <sup>8</sup> Wils EJ, Cornelissen JJ. Thymopoiesis following allogeneic stem cell transplantation: new possibilities for improvement. *Blood Reviews* 2005;19:89-98.
- <sup>9</sup> Broers AE, Posthumus-van Sluijs SJ, Spits H, Van der Holt B, Löwenberg B, Braakman E, Cornelissen JJ. Interleukin-7 improves T-cell recovery after experimental T-cell-depleted bone marrow transplantation in T-cell deficient mice by strong expansion of recent thymic emigrants. *Blood* 2003;102:1534-1540.
- <sup>10</sup> Van Bakkum DW. Thymology in the Radiobiological Institute – T.N.O. In: Van Bakkum DW, ed. The biological activity of thymic hormones. Kooyker Scientific Publications Rotterdam, The Netherlands;1974.
- <sup>11</sup> De Koning J, Van Bakkum DW, Dicke KA, Dooren LJ, van Rood JJ, Rádl J. Transplantation of bone-marrow cells and fetal thymus in an infant with lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1969;1:1223-1227.
- <sup>12</sup> Markert ML, Boeck A, Hale LP, Kloster AL, McLaughlin TM, Batchvarova MN, Douek DC, Koup RA, Kostyu DD, Ward FE, Rice HE, Mahaffey SM. Transplantation of thymus tissue in complete DiGeorge syndrome. *N Engl J Med* 1999;341:1180-1189.
- <sup>13</sup> Blackburn CC, Manley NR. Developing a new paradigm for thymus organogenesis. *Nature* 2004;4:278-288.
- <sup>14</sup> Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, Esperou H, Thierry D, Socie G, Lehn P, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989;321:1174-1178.
- <sup>15</sup> Gluckman E. The therapeutic potential of fetal and neonatal hematopoietic stem cells. *N Engl J Med* 1996;335:1839-1840.
- <sup>16</sup> Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, Blazar BR, McGlave PB, Miller JS, Verfaillie CM, Wagner JE. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood* 2005;105:1343-1347.
- <sup>17</sup> Cornelissen JJ, Löwenberg B. Role of allogeneic stem cell transplantation in current treatment of acute myeloid leukemia. *Hematology* 2005; 116-120.